

Приложение I

Списък на наименованията, фармацевтичните форми, количеството на активната субстанция в дозова единица от ветеринарномедицинските продукти, видовете животни, начините на приложение, заявителите в държавите членки

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител	Наименование	INN	Фармацевтична форма	Концентрация	Видове животни	Начин на приложение
Австрия	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Германия	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Инжекционен разтвор	40 mg/ml	Говеда, свине и коне	Говеда и коне – интравенозно Свине – интрамускулно
Белгия	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Германия	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Инжекционен разтвор	40 mg/ml	Говеда, свине и коне	Говеда и коне – интравенозно Свине – интрамускулно
Чешка република	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Германия	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Инжекционен разтвор	40 mg/ml	Говеда, свине и коне	Говеда и коне – интравенозно Свине – интрамускулно
Дания	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Германия	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Инжекционен разтвор	40 mg/ml	Говеда, свине и коне	Говеда и коне – интравенозно Свине – интрамускулно
Франция	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Германия	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Инжекционен разтвор	40 mg/ml	Говеда, свине и коне	Говеда и коне – интравенозно Свине – интрамускулно
Германия	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Германия	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Инжекционен разтвор	40 mg/ml	Говеда, свине и коне	Говеда и коне – интравенозно Свине – интрамускулно

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител	Наименование	INN	Фармацевтична форма	Концентрация	Видове животни	Начин на приложение
Унгария	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Германия	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Инжекционен разтвор	40 mg/ml	Говеда, свине и коне	Говеда и коне – интравенозно Свине – интрамускулно
Ирландия	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Германия	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Инжекционен разтвор	40 mg/ml	Говеда, свине и коне	Говеда и коне – интравенозно Свине – интрамускулно
Италия	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Германия	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Инжекционен разтвор	40 mg/ml	Говеда, свине и коне	Говеда и коне – интравенозно Свине – интрамускулно
Нидерландия	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Германия	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Инжекционен разтвор	40 mg/ml	Говеда, свине и коне	Говеда и коне – интравенозно Свине – интрамускулно
Полша	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Германия	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Инжекционен разтвор	40 mg/ml	Говеда, свине и коне	Говеда и коне – интравенозно Свине – интрамускулно
Испания	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Германия	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Инжекционен разтвор	40 mg/ml	Говеда, свине и коне	Говеда и коне – интравенозно Свине – интрамускулно

Държава членка на ЕС/ЕИП	Заявител	Наименование	INN	Фармацевтична форма	Концентрация	Видове животни	Начин на приложение
Обединено кралство	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 D-31303 Burgdorf Германия	Melosolute 40 mg/ml solution for injection for cattle, pigs and horses	meloxicam	Инжекционен разтвор	40 mg/ml	Говеда, свине и коне	Говеда и коне – интравенозно Свине – интрамускулно

Приложение II

Научни заключения и основания за отказ за издаване на лиценз за употреба

Общо резюме на научната оценка за Melosolute 40 mg/ml инжекционен разтвор

1. Въведение

Melosolute 40 mg/ml инжекционен разтвор за говеда, свине и коне съдържа мелоксикам (*meloxicam*) като активна съставка. Мелоксикам представлява нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС) от класа на оксикамите, което действа чрез инхибиране на синтеза на простагландини, с което води до противовъзпалителен, антиексудативен, аналгетичен и антипиретичен ефект. Има също антиендотоксични свойства, които потискат производството на тромбоксан B₂, предизвикано от прилагането на ендотоксин от *E. coli* при телета, лактиращи крави и свине. Активната субстанция се съдържа във ветеринарномедицински продукти, които понастоящем са разрешени в Европейския съюз по централизирана и национална процедура за употреба при говеда, свине, коне, кучета и котки. Предложените за Melosolute 40 mg/ml показания при говеда, свине и коне са същите като одобрените за референтния продукт Metacam 20 mg/ml инжекционен разтвор при говеда, свине и коне. Melosolute се различава от референтния продукт по количеството на активната субстанция мелоксикам в дозова единица (40 mg/ml спрямо 20 mg/ml) и концентрацията на едно от помощните вещества.

Заявителят подава заявление за Melosolute 40 mg/ml инжекционен разтвор за говеда, свине и коне по децентрализираната процедура. То се явява заявление за хибриден продукт по член 13, параграф 3 от съответно изменената Директива 2001/82/ЕО с Metacam 20 mg/ml инжекционен разтвор за говеда, свине и коне като референтен продукт, разрешен за употреба по централизирана процедура (EU/2/97/004). Нидерландия е референтната държава членка (РДЧ), а заинтересованите държави членки (ЗДЧ) са 12: Австрия, Белгия, Германия, Ирландия, Испания, Италия, Обединеното кралство, Полша, Унгария, Франция и Чешката република.

Melosolute 40 mg/ml инжекционен разтвор се прилага интрамускулно при свине, а при говеда и коне – интравенозно. По време на децентрализираната процедура е постигнато съгласие по отношение на данните, предоставени в подкрепа на безопасността и ефикасността при целевите видове говеда и коне. Трябва да се отбележи, че по отношение на говедата и конете заявителят е освободен от изискването да предостави проучване за биоеквивалентността *in vivo* съгласно основание 7.1.а от указанието на CVMP за провеждане на проучвания за биоеквивалентност на ветеринарномедицински продукти (ЕМА/CVMP/016/00-Ред.2)¹ (Указание за биоеквивалентност)

По време на децентрализираната процедура Ирландия и Обединеното кралство посочват потенциални сериозни рискове, тъй като считат, че биоеквивалентността на Melosolute 40 mg/ml инжекционен разтвор спрямо референтния продукт Metacam 20 mg/ml инжекционен разтвор не е показана в достатъчна степен при целевия вид свине и не са предоставени други удовлетворителни данни, които да позволят екстраполиране на данните относно безопасността и ефикасността от референтния продукт за този вид. Този въпрос остава неразрешен и CMD(v) е сезиран по член 33, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО. Заинтересованите държави членки не успяват да постигнат съгласие относно продукта и на 29 юни 2012 г. CVMP е сезиран по въпроса.

Предмет на сезирането по член 33, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО са опасенията, че заявителят не е показал в задоволителна степен биоеквивалентността на Melosolute 40 mg/ml инжекционен разтвор спрямо референтния продукт Metacam 20 mg/ml инжекционен разтвор при целевия вид свине и не е предоставил друга задоволителна обосновка за екстраполиране на данните от референтния продукт.

¹ EMA CVMP Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products (EMA/CVMP/016/00-Rev.2) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/04/WC500105372.pdf

2. Оценка на предоставените данни

За да разсеят опасенията, посочени в сезирането, заявителят представя обосновка за невключването на проучване за биоеквивалентността на Melosolute 40 mg/ml инжекционен разтвор и референтния продукт Metacam 20 mg/ml инжекционен разтвор. След разглеждане на предоставените данни Комитетът заключава следното по въпросите, посочени в известието, подадено от Нидерландия.

2.1. Биоеквивалентност между изпитвания и оригиналния продукт

Въз основа на наличните данни Комитетът разглежда дали е доказана биоеквивалентността на изпитвания спрямо референтния продукт при целевия вид свине.

Заявлението е за генеричен хибриден продукт, при което заявителят екстраполира предклинични и клинични данни от референтния продукт Metacam 20 mg/ml. За да направи това, той трябва да установи връзка между изпитвания и референтния продукт. Допусканията, на които се основава идеята за биоеквивалентност, го позволяват, тъй като продуктът е системно активен. Това е стандартният подход, използван в миналото при интрамускулно или подкожно прилагани инжекции, когато концентрацията на активната субстанция е променена, и би било възможно и научно обосновано заявителят да проведе сравнително фармакокинетично проучване на Melosolute 40 mg/ml и Metacam 20 mg/ml. В случаите, когато не е възможно или научно обосновано провеждането на проучване за биоеквивалентност или фармакокинетично проучване на кръвните нива, за демонстриране на терапевтична еквивалентност трябва да се използват алтернативни варианти (напр. клинични проучвания с крайни точки).

Заявителят счита, че при това заявление за хибриден продукт не е необходимо да доказва биоеквивалентност, а е достатъчна обосновка за терапевтична еквивалентност. Тя се основава на следните доводи:

- Фармацевтичното сходство между Melosolute 40 mg/ml и Metacam 20 mg/ml. Изпитваният и референтният продукт са качествено идентични водни разтвори и се различават единствено по концентрацията на мелоксикам и едно от помощните вещества.
- Проучванията на остатъчните количества биха били достатъчни като заместител на тези за биоеквивалентност, като се има предвид, че тъй като остатъчните количества мелоксикам в черния дроб и мускулите са сравними към 4-часовия момент на пробовземане и карентните срокове при Melosolute 40 mg/ml и Metacam 20 mg/ml са едни и същи, фармакокинетичните параметри са сравними.
- Дори лекарствените форми да не бяха еквивалентни, липсата на биоеквивалентност не би била клинично значима заради широкия терапевтичен прозорец. Това вече е прието от Комитета за Metacam 5 mg/ml.

CVMP признава сходството между Melosolute 40 mg/ml и Metacam 20 mg/ml по отношение на помощните вещества в тях. Трябва обаче да се разгледа също разликата в концентрацията на активната субстанция. Съобщения от литературата указват, че скоростта на абсорбция на дадено вещество може да се увеличи, като се намали обемът на инжекцията и се увеличи концентрацията. Това се подкрепя от доказателствата от проучването за биоеквивалентност между Metacam 5 mg/ml и Metacam 20 mg/ml, които демонстрират, че C_{max} и AUC са по-високи при фармацевтичната форма с по-висока концентрация, и от находките от проучванията на остатъчните количества, които указват по-бърза абсорбция при продукта от 40 mg/ml. Отбелязва се, че Указанието за биоеквивалентност не позволява освобождаване от задължението за

провеждане на проучвания *in vivo* при разтвори, предназначени за парентерално инжектиране, когато има разлика в концентрацията на активната субстанция.

Заявителят подава проучване върху намаляването на остатъчните количества, проведено с Melosolute 40 mg/ml, като доказателство за сравнимия фармакокинетичен профил между неговия продукт и Metacam 20 mg/ml. CVMP не приема, че сравнението на остатъчните количества от два различни продукта в един-единствен момент позволява да се достигне до заключение за профила кръвна концентрация-време или че проучванията позволяват точна прогноза за относителната бионаличност.

Няма количествено определено увеличение в скоростта/степената на абсорбция при Melosolute 40 mg/ml при сравнително фармакокинетично проучване с референтния продукт и това може да се отрази на безопасността при целевите животни.

В заключение доводите на заявителя на са добре изложени. Това е заявление за хибриден продукт и изискванията се различават от тези за генеричен продукт поради факта, че изпитваната фармацевтична форма съдържа по-висока концентрация на активната субстанция в сравнение с референтния продукт. В този случай е необходимо да се приложат принципите за биоеквивалентност, за да може да се екстраполират данните относно безопасността и ефикасността от референтния продукт. Съответните указания не позволяват освобождаване от изискването за провеждане на проучване за биоеквивалентност *in vivo* при разтвори за парентерално приложение, когато количеството на активната субстанция в дозова единица се различава от това на референтния продукт и доказателствата указват, че тази разлика би могла да повлияе върху скоростта и евентуално върху степента на абсорбция. Заявителят е трябвало да предостави фармакокинетично проучване на кръвните нива за сравнение между Melosolute 40 mg/ml и референтния продукт. Това е стандартно изискване за заявители, които искат промяна в количеството на активната субстанция в дозова единица при инжективна фармацевтична форма (с начин на приложение, различен от интравенозен). При липсата на такова проучване данните относно намаляването на остатъчните количества не предоставят солидни доказателства, които да позволят количествено определяне на каквато и да е разлика в скоростта и степента на абсорбция на мелоксикам между Melosolute 40 mg/ml и Metacam 20 mg/ml, и затова не е възможно да се определи влиянието му върху клиничната безопасност и ефикасност. Следователно заявителят не е предоставил задоволителни данни при свинете, които да дадат възможност за екстраполиране на данните относно безопасността и ефикасността от продукта Metacam 20 mg/ml и да позволят този вид да бъде включен в информацията за продукта.

2.2. Значение на резултатите от проучване върху намаляването на остатъчните количества като демонстриране на биоеквивалентност

Комитетът разглежда дали резултатите от проучване върху намаляването на остатъчните количества могат да бъдат използвани като заместител на данните от проучване за биоеквивалентност.

В списъка с въпроси CHMP изисква заявителят да разгледа (i) ефекта от сравняването на резултатите от проведени независимо едно от друго проучвания, (ii) ефекта, който оказва броят на животните в извадката върху надеждността на резултатите (като се има предвид, че при стандартно проучване за биоеквивалентност съотношението основни параметри на изпитван/референтен продукт трябва да попадне в предварително зададени статистически граници), (iii) времето и броя на моментите на пробовземане и връзката им с характеризирането на скоростта и степента на абсорбция и (iv) как концентрацията на мелоксикам в пробите от тъкани (черен дроб, бъбреци, мускули и място на инжектиране) се съотнася към плазмената фармакокинетика.

I. Ефект от сравняването на резултатите от проведени независимо едно от друго проучвания

Заявителят предоставя данни, които общо демонстрират сравнимост на фармакокинетичните данни, получени от проучвания, проведени по различно време. Някои разлики във фармакокинетичните параметри се приписват на различната големина/възраст на животните. При одобрение на генеричен/хибриден продукт от регулаторните органи обаче, когато целта на изпитването е да демонстрира ефектите от лекарствените форми, се очаква сравнителните фармакокинетични данни да бъдат събрани от едно единствено проучване с контролирани условия (напр. методи на пробовземане, аналитични методи, однородна група животни), за да се сведе до минимум ефектът на останалите променливи. Предоставените данни не са достатъчни да гарантират, че условията на проучването имат пренебрежимо малко влияние върху данните до изискуемото ниво за този тип заявление пред регулаторен орган.

II. Ефект, който оказва броят на животни от извадката върху надеждността на резултатите (като се вземе предвид, че при стандартно проучване за биоеквивалентност съотношението основни параметри на изпитван/референтен продукт трябва да попадне в предварително зададени статистически граници)

Заявителят не коментира нивото на достоверност, което може да се постигне с резултатите от проучването на остатъчните количества. При никое от проучванията на остатъчните количества не е използван достатъчен брой животни, за да се постигне изискваната точност. Това става ясно от разликите, демонстрирани от данните и посочени от заявителя.

III. Време и брой на моментите на пробовземане и връзката им с характеризирането на скоростта и степента на абсорбция и IV. Концентрации на мелоксикам в пробите от тъкани (черен дроб, бъбреци, мускули и място на инжектиране) и връзката им с плазмената фармакокинетика.

Тези точки са разгледани заедно. Заявителят приема, че съгласно съответните указания времето и броят на моментите на пробовземане, изисквани при проучвания за биоеквивалентност и такива за изчерпване на остатъчните количества, са много различни. Той обаче твърди, че е налице много бързо разпространение на мелоксикам от мястото на интрамускулната инжекция до кръвообращението и впоследствие много бързо почистване от тъкани като черен дроб, бъбреци и мускули, като се има предвид идентичният елиминационен полуживот при свине след интравенозно или интрамускулно приложение, което оправдава искането за освобождаване от проучване за биоеквивалентност при свине въз основа на резултатите от проучването за изчерпване на остатъчните количества в сравнение с продукта Metacam 20 mg/ml.

CVMP счита, че целта и планът на проучванията за биоеквивалентност и на остатъчните количества са много различни. Представените проучвания оценяват намаляването на остатъчните количества в тъканите след прилагане на продуктите при целевия вид с цел да се определи кога попадат под МДСОК, като се използват препоръчаните или предложените дози и начин на приложение. И двете проучвания демонстрират, че мелоксикам се изчерпва бързо от тъканите на свинете, като пада под МДСОК в повечето тъкани до един ден след приложението. При проучванията за биоеквивалентност обаче принципът е, че концентрациите в кръвта се определят за определен срок, включително критично важната фаза на абсорбция, за да се изведе прогноза за $C_{\max}$ и AUC с условието, че те се съотнасят към терапевтичния ефект. Отбелязва се, че при проучването за изчерпване на остатъчните количества посредством маркиран с ^{14}C мелоксикам 20 mg/ml най-високата плазмена концентрация се достига един час след второто прилагане и бързо намалява от $C_{\max}$ от 1730 ng еквивалент/ml един час след приложението и през следващите 95 часа (не са упоменати моменти на пробовземане). Нивата на концентрациите в тъканите са изведени от проби, взети 4 часа, 2, 4 и 8 дни (проучване с 20 mg/ml) или 1, 3 и 5 дни (проучване с 40 mg/ml) след последното приложение. Времето и оскъдността на взетите проби от тъканите не позволяват използването на концентрациите на остатъчните количества в тъканите като

заместител на плазмените нива, което би позволило прогноза за кръвните C_{max} и AUC. Изглежда мелоксикам 40 mg/ml се абсорбира по-бързо от мястото на инжектиране спрямо този от 20 mg/ml, както указват данните относно намаляването на остатъчните количества през първия момент на пробовземане (4 часа), когато нивата в мястото на инжектиране са по-ниски, а тези в бъбреците – по-високи при фармацевтичната форма от 40 mg/ml. Макар че нивата в черния дроб и мускулната тъкан са сходни за двата продукта в 4-часовия момент на пробовземане, това отразява един единствен момент и не дава информация дали нивата на плазмата ще са сходни през целия период от кривата кръвна концентрация-време.

В заключение следните точки не са разгледани задоволително от заявителя: (i) въздействието от използването на различни проучвания за сравняване на ефектите от лекарствените форми, (ii) избора на моменти, които не съответстват на фазата на абсорбция и не предоставят доказателства за скоростта и степента на абсорбция, (iii) надеждността на данните по отношение на точността на прогнозите, необходими за прецизно сравнение на лекарствените форми.

3. Оценка полза-риск

Въведение

Melosolute 40 mg/ml инжекционен разтвор за говеда, свине и коне съдържа мелоксикам 40 mg/ml. Подаденото заявление е за генеричен хибриден продукт по член 13, параграф 3, тъй като към момента няма разрешен за употреба продукт със същата концентрация мелоксикам.

Преки терапевтични ползи

Мелоксикам представлява НСПВС от класа на оксикамите, което действа чрез инхибиране на синтеза на простагландини, с което води до противовъзпалителен, антиексудативен, аналгетичен и антипиретичен ефект. Има също антиендотоксични свойства, които потискат производството на тромбосан B_2 , предизвикано от прилагането на ендотоксин от *E. coli* при телета, лактиращи крави и свине.

- При говеда предложените показания са за употреба при остра инфекция на дихателните пътища едновременно с подходяща антибиотична терапия за намаляване на клиничните признаци, при диария в комбинация с перорална рехидратираща терапия за намаляване на клиничните признаци при телета на възраст над една седмица и при млади, нелактиращи говеда, както и като допълнителна терапия при лечението на остър мастит в съчетание с антибиотична терапия.
- При свине предложените показания са за употреба при неинфекциозни увреждания на опорно-двигателния апарат за намаляване на симптомите на куцота и възпаление, както и като допълнителна терапия при лечението на следродилна септицемия и токсемия (синдром мастит-метрит-агалаксия) в съчетание с подходяща антибиотична терапия.
- При коне предложените показания са за облекчаване на възпаление и болка при остри и хронични мускулно-скелетни нарушения, както и на болка, свързана с колики.

В заявлението за генеричен хибриден продукт ползите са екстраполирани от данните относно безопасността и ефикасността на референтния продукт Metacam 20 mg/ml. При коне и говеда водният разтвор се прилага по интравенозен път, следователно биоеквивалентността може да се приеме за очевидна. При свине обаче, където продуктът се прилага интрамускулно, заявителят не е предоставил достатъчни доказателства за относителната скорост и степен на абсорбция, които да позволят екстраполиране на данните от референтния продукт.

Оценка на рисковете

Макар да има теоретичен риск от повишено възпаление в мястото на инжектиране поради повишената тоничност на фармацевтичната форма от 40 mg/ml в сравнение с по-ниската концентрация на референтния продукт, клиничните наблюдения за мястото на инжектиране, както и патоанатомичните и патохистологичните изследвания, извършени по време на проучването за остатъчните количества, показват, че локалните възпалителни реакции са минимални. Останалите основни рискове произлизат от несигурността, породена от липсата на данни за фармакокинетичния профил и експозицията към мелоксикам след интрамускулно инжектиране на изпитвания продукт от 40 mg/ml при свине. Следователно безопасността и ефикасността на продукта при свине остават неизвестни.

Оценка на съотношението полза/риск

При отсъствието на достатъчна информация относно безопасността и ефикасността на продукта съотношението полза/риск при свине остава неубедително.

Заклучение

Въз основа на представените данни и отговорите на въпросите CVMP заключава, че данните за Melosolute 40 mg/ml инжекционен разтвор за говеда, свине и коне не отговарят на изискванията на Директива 2001/83/ЕО и че понастоящем съотношението полза/риск не е благоприятно.

Основания за отказ за издаване на лицензи за употреба при целевия вид свине

След като разгледа всички предоставени данни, CVMP заключава, че:

- тъй като това е заявление за генеричен хибриден продукт, при липсата на други данни трябва да се приложат принципите на биоеквивалентност, за да се определят очакваната безопасност и ефикасност на продукта чрез екстраполиране на предклиничните и клиничните данни от референтния продукт. Настоящите указания за провеждане на проучвания за биоеквивалентност (ЕМА/CVMP/016/00-Ред.2) не позволяват освобождаване от изискването за провеждане на проучване за биоеквивалентност *in vivo* при разтвори за парентерално приложение, когато количеството на активната субстанция в дозова единица се различава от това на референтния продукт и доказателствата указват, че тази разлика би могла да повлияе върху скоростта и евентуално върху степента на абсорбция;
- данните относно намаляването на остатъчните количества не предоставят солидни доказателства, които да позволят количествено определяне на каквато и да е разлика в скоростта и степента на абсорбция на мелосикам между Melosolute 40 mg/ml и Metacam 20 mg/ml и съответно на влиянието му върху клиничната безопасност и ефикасност;

данните за целевия вид свине, предоставени в подкрепа на заявлението, не съответстват на член 13 от Директива 2001/83/ЕО и следователно не отговарят на критериите за лицензиране за употреба по отношение на безопасността и ефикасността при този целеви вид. Затова CVMP препоръчва отказ за издаване на лиценз за употреба на Melosolute 40 mg/ml инжекционен разтвор при целевия вид свине.

Приложение III

Изменения и допълнения на съответните точки от кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката

Всяко посочване на целевия вид свине трябва да бъде премахнато от окончателните версии на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, одобрени в рамките на процедурата на Координационната група.